Marevan

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MAREVAN 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is warfarine.

Warfarine is aanwezig in de vorm van 5 mg natrium warfarine per tablet, wat overeenstemt met 4,67 mg warfarine.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat (90 mg).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

MAREVAN 5 mg tabletten zijn roze, ronde, platte tabletten die in twee halve tabletten kunnen worden gebroken.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en behandeling van trombo-embolische aandoeningen.

Marevan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aangezien de gevoeligheid voor het product sterk varieert van persoon tot persoon, is de dosering om het gewenste antistollingsniveau te bereiken, strikt persoonlijk.
Gebruik van een boosterdosis is gecontra-indiceerd.

De aanvankelijke dosis is 5 mg (1 tablet) of 10 mg (2 tabletten), aan te passen in functie van de resultaten.
Alleen de biologische monitoring kan de therapeutische dosis bepalen vanaf de 3de of de 4de dag, deze dosis die van persoon tot persoon varieert, gaat van 2,5 mg tot 10 mg (½ tot 2 tabletten) en kan soms tot 20 mg gaan (4 tabletten) per dag in functie van de gekozen therapeutische zone. De aanpassing van de posologie gebeurt per half tablet.

Monitoring van de behandeling
Aangeraden test: meting van de tijd van Quick (of protrombinetijd [PTT]) uitgedrukt in INR.
De tijd van Quick laat toe de factoren II, VII en X die door de vitamine K-antagonisten worden onderdrukt, te exploreren.
Factor IX, die gecontroleerd wordt door vitamine K-antagonisten wordt niet geëxploreerd door de tijd van Quick.
De INR of de International Normalized Ratio is de verhouding tussen de tijd van Quick van de patiënt (uitgedrukt in seconden) over die van de getuige (eveneens uitgedrukt in seconden) tot de macht ISI.

$$INR = \left(\frac{\text{Tijd van Quick van de patiënt}}{\text{Tijd van Quick van de getuige}} \right)^{ISI}$$

De ISI (International Sensitivity Index) is een kenmerk van de tromboplastine dat gebruikt wordt als reactief voor de tijd van Quick. Hij wordt vastgelegd door de vergelijking met een internationaal referentietromboplastine dat als standaard beschouwd wordt.

Door deze manier van uitdrukken wijken de resultaten tussen de verschillende laboratoria minder af.

De INR hangt af van de klinische indicatie. Een INR hoger dan 5 wordt geassocieerd met een excessief hoog risico op hemorragieën.

Klassiek aanbevolen therapeutische zones
Uitgedrukt in INR volgens indicatie van de behandeling

INDICATIE	GEWENSTE INR
Preventie van diepe veneuze trombose en longembolie	
- Bij algemene chirurgie en geneeskunde	1,5 – 2,0
- Bij orthopedische chirurgie	2,0 – 3,0
Behandeling van de bestaande diepe veneuze trombose Behandeling van de bestaande veneuze embolie	2,0 – 3,0 2,0 – 3,0
Recidive van de diepe veneuze trombose en de longembolie	2,0 – 3,0
Biologische hartkleppen (bioprotheses)	2,0 – 3,0
Mechanische hartkleppen	2,5 – 3,5
Recidive van arteriële embolie	2,5 – 3,5
Atriumfibrillatie	2,0 – 3,0

Frequentie van de controles
De werking van het antistollingsmiddel bereikt haar piek pas na 1 à 3 dagen. Voor en na 48 uur na het opstarten van de behandeling moet de INR vastgesteld worden en vervolgens om de 24 à 48 uur tijdens de eerste week teneinde de onderhoudsdosis te bepalen waarmee men de gewenste INR kan bereiken. Vervolgens wordt de INR 1 à 2 keer in de week gemeten in de 3 à 4 daaropvolgende weken. Bij gestabiliseerde patiënten wordt de INR vervolgens maandelijks of tweemaandelijks gemeten.
Na wijziging van een posologie, moet er om 4 à 8 dagen een controle worden uitgevoerd tot een evenwicht werd bereikt.

Onderhouden van heparinetherapie
Omwille van de latentieperiode van MAREVAN, moet de heparinetherapie de hele tijd blijven doorlopen, opdat de INR, zoals hiervoor beschreven, in de beoogde therapeutische zone zou komen.
Als algemene regel wordt er om de 48 uur een controle uitgevoerd totdat een stabiel niveau bereikt werd, en vervolgens de dag nadat de

heparinetherapie werd stopgezet.

Pediatrische patiënten

Gebruik van MAREVAN bij kinderen (jonger dan 18 jaar) vereist een strengere monitoring van de INR, aangezien het moeilijker lijkt deze in de therapeutische zone te houden bij kinderen en adolescenten.

Speciale populaties
Gevoelige patiënten (lichaamsgewicht minder dan 50 kilo, patiënt ouder dan 60 jaar, patiënt met leverinsufficiëntie), krijgen meestal een lagere aanvankelijke dosis en een lagere onderhoudsdosis toegediend.
Het lijkt er ook op dat Aziatische patiënten gevoeliger zijn voor de werking van warfarine en dus een lagere dosis behoeven.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met leverinsufficiëntie, zijn de aanvankelijke dosis en de onderhoudsdosis meestal lager. Warfarin is gecontraïndiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties).

Nierinsufficiëntie
De nierfunctie heeft maar weinig invloed op de antistollende werking van warfarine. Bijgevolg is een aanpassing van de posologie in het algemeen niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Toch wordt aanbevolen om vaker de INR te controleren in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik).

Wijze van toediening

De tabletten met een beetje water doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor warfarine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hemorragische diathese.
- Arteriële hypertensie die niet onder controle is.
- Ernstige lever- of nieraandoening.
- Gastro-intestinale zweren en ulcereuze hemorragische rectolitis.
- Ernstige vasculitis en polyarthritis.
- Cerebrovasculaire anomalieën (aneurisma).
- Aneurisma van de aorta.
- Bacteriële endocarditis.
- Pericarditis, vocht in het pericardium.
- Cerebrovasculaire accidenten (behalve in geval van systemische embolie).
- Recente chirurgische interventie, of chirurgische interventie binnen afzienbare tijd ter hoogte van het oog, de hersenen of het ruggenmerg; chirurgische trauma interventies op grote open oppervlakken.
  Bij patiënten die behandeld worden met MAREVAN en die een dringende chirurgische interventie moeten ondergaan, kunnen de stollingparameters tot normale waarden worden teruggebracht door toedienen van vers volbloed, vers plasma of van bevroren plasmaconcentraat (of van PPSB-complex).
- Geprogrammeerde lumbaalpunctie of elke andere diagnostische of therapeutische behandeling die een nietgecontroleerd risico op bloeding met zich meebrengt.
- Hemorragische of diabetische retinopathie.
- Chronisch ethylisme.
- Actieve tuberculose.
- Niet-steroïdale ontstekingswerende middelen (NSAID's), met inbegrip van hooggedoseerde salicylaten (zie rubriek 4.5. Interacties).
- Symptomatische scheurbuik (ernstig vitamine C-tekort).
- Zwangerschap.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Frequentie van de controles teneinde de risico's op hemorragie te beperken
Zie rubriek 4.2. Posologie en wijze van toediening.

Onderhoud van de heparinetherapie
Zie rubriek 4.2. Posologie en wijze van toediening.

Wijziging van de respons op de behandeling met MAREVAN

Een aantal factoren zoals de gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5. Interacties), verandering van het voedingspatroon, verandering van omgeving (lange periode van warmte), verslechtering van de algemene toestand kunnen de individuele respons op de therapie beïnvloeden.
Deze wijzigingen kunnen resulteren in een verhoging van de INR, wat een versterkt risico op bloeding met zich meebrengt of een verlaging van de INR met een verhoogd risico op trombose.
Ofschoon de problemen in verband met hemorragieën het vaakst het gevolg zijn van een excessieve verhoging van de INR (INR>4.0), kunnen zij zich ook voordoen wanneer de INR zich binnen de gebruikelijke therapeutische limieten bevindt. Hemorragieën treden vaker op bij het begin van de behandeling en met hoge doses warfarine.

De belangrijkste factoren die de respons op de behandeling met Marevan kunnen beïnvloeden, vindt u in de onderstaande tabel. In al die situaties is een versterkte controle van de INR aanbevolen.

Verhoogde antistollingrespons Verhoging van de INR Verhoging van het risico op hemorragie	Verlaagde antistollingrespons Verlaging van de INR
- vitamine K-deficiëntie ten gevolge van veranderd voedingspatroon - hoge leeftijd - diarree - steatoroe met malabsorptie - infectieziekten of verstoring van de darmflora - hoge koorts - ondervoeding, cachexie - leveraandoeningen (hepatitis, obstructieve icterus) - matige tot ernstige nierinsufficiëntie - congestief hartfalen - hypertensie - cerebrovasculaire aandoening - vroegere bloeddyscrasieën en/of hemorragische diathese - anemie - antecedenten van gastro-intestinale bloeding - hyperthyroïdie - neoplasie - radiotherapie - abnormaal kleine gestalte (bijvoorbeeld dwerggroei) - menstruatieproblemen - collagenose - genetische anomalieën - tabakstop	- vermeerdering van vitamine K-gehalte door aanvoer in het voedingspatroon (ontbijtgranen, broccoli, kool, zuurkool, wortelen, rauwkost) - visceraal carcinoom - diabetes mellitus - hyperlipemie - hypothyroïdie - oedemen - erfelijke weerstand tegen coumarine natrium warfarine) - nefrotisch syndroom - tabak

Het metabolisme van de warfarine, en bijgevolg de antistollende werking kan variëren omwille van genetische anomalieën ter hoogte van de genen die coderen voor CYP2C9 (belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor het metaboliseren van S-warfarine, actief isomeer van warfarine) of voor VKORC1 (vitamine K-epoxidereductase waarop warfarine inwerkt). Deze genetische anomalieën brengen het vaakst een overdreven antistollingseffect teweeg met als gevolg een verhoogd risico op hemorragie.

Antistollingsgerelateerde nefropathie

Bij patiënten met veranderde glomerulaire integriteit of met een voorgeschiedenis van nierziekte kan acuut nierletsel optreden, mogelijk in verband met episoden van overmatige antistolling en hematurie. Er zijn enkele gevallen gemeld bij patiënten zonder reeds bestaande nierziekte. Nauwlettende controle, waaronder evaluatie van de nierfunctie, wordt aanbevolen bij patiënten met een supratherapeutische INR en hematurie (waaronder microscopische).

Andere voorzorgsmaatregelen
Het moge duidelijk zijn dat de beslissing om al dan niet natrium warfarine toe te dienen in bepaalde omstandigheden, afhangt van een klinische evaluatie, waarin het belang ervan afgewogen wordt tegen de mogelijke risico's. Buiten de reeds vermelde pathologieën, moet een dergelijke keuze ook gemaakt worden bij trauma, bij wonden ten gevolge van recente chirurgische ingrepen, de aanwezigheid van katheters en bij matige of ernstige hypertensie.

In geval van bekende deficiëntie van proteïne C (of proteïne S), is, gezien het risico op necrose, voorzichtigheid geboden en moet soms overwogen worden om een vervangende heparinetherapie toe te passen.

In geval van een geplande chirurgische interventie, het trekken van een kies, wordt de wijziging van de behandeling met MAREVAN geval per geval bekeken, maar in het algemeen verdient het de voorkeur de behandeling te onderbreken en over te stappen naar een heparinetherapie.

Elke intramusculaire concomitante injectie (en in mindere mate elke intraveneuze) moet gebeuren in de bovenste ledematen teneinde makkelijker compressie te kunnen uitvoeren, met name met een verband, (en makkelijker een onderzoek te kunnen uitvoeren) in geval van lokale hemorragie.

Warfarine moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan trombocytopenie geïnduceerd door heparine en aan een diepe veneuze trombose, gezien het risico op ischemie, necrose en veneus gangreen van de ledematen wanneer de behandeling met heparine onderbroken wordt en de behandeling met warfarine opgestart of voortgezet wordt bij dergelijke patiënten.

Bruuske onderbreking van de antistollingsbehandeling moet worden vermeden.

Aangezien het succes van de behandeling op lange termijn berust op een goede medewerking van de patiënt, moet de toediening van MAREVAN gebeuren met de grootste omzichtigheid bij seniele patiënten, patiënten die lijden aan alcoholisme of psychose alsook aan drugverslaafde patiënten.

Calciphylaxis is een zeldzaam voorkomend syndroom van aderverkalking met huidnecrose, dat in verband wordt gebracht met een hoge mortaliteit. De aandoening wordt hoofdzakelijk waargenomen bij dialysepatiënten in het eindstadium van hun nierziekte of bij patiënten met bekende risicofactoren zoals proteïne C- of S-deficiëntie, hyperfosfatemie, hypercalciëmie of hypoalbuminemie. Er is melding gemaakt van enkele gevallen van calciphylaxis bij patiënten die warfarine kregen, ook al was bij hen geen sprake van nierziekte. Indien calciphylaxis wordt vastgesteld moet een passende behandeling worden gestart en dient te worden overwogen of de behandeling met warfarine moet worden gestaakt.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van MAREVAN bij kinderen (jonger dan 18 jaar) vereist een frequentere monitoring van de INR aangezien deze moeilijker binnen de therapeutische zone te houden lijkt bij kinderen en adolescenten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werd een groot aantal medicamenteuze interacties wat betreft coumarinederivaten beschreven, vooral door hun P450 cytochroom metabolisme (voornamelijk CYP2C9, alsook CYP1A2). Omwille van de complexiteit van de mechanismen die vaak in het spel zijn, de individuele gevoeligheid van de patiënt en de afwijkingen die verband houden met de dosis en de duur van de behandeling, is het vaak moeilijk de ernst en zelfs de zin van de interactie vast te stellen. Men moet dus, wanneer men een medicijn toevoegt of weglaat bij een patiënt die behandeld wordt met anticoagulantia, de INR frequent herhalen totdat hij een stabiele waarde bereikt heeft. Het is eveneens aangeraden om de bijsluiter van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen te consulteren voor een aanvullende informatie in verband met een potentiële interactie met P450 cytochroom.
Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor geneesmiddelen op basis van planten en voor voedingssupplementen.

MOGELIJKE MEDICAMENTEUZE INTERACTIES MET VERHOGING VAN DE INR EN VERSTERKING VAN DE ANTICOAGULERENDE WERKING
De mogelijke medicamenteuze interacties die een versterking van de antistollende werking van warfarine met zich mee kunnen brengen, vindt u opgelijst in onderstaande lijst, per geneesmiddelenklasse en per specifiek werkzaam bestanddeel

Geneesmiddelenklassen – Verhoging van de INR		
5 – lipooxygenase-inhibitoren. Centrale adrenerge stimulantia. Behandeling tegen alcoholisme. Pijnstillers. Anesthetica (inhalatie). Antiandrogene middelen. Antiarythmica Ψ. Antibiotica Ψ: - aminoglycosides (per os); - cefalosporines (parenterale weg) - macrolides; - penicilline (intraveneuze weg, hooggedoseerd); - quinolones (fluoroquinolones); - sulfonamides (met verlengde werking); - tetracyclines; - diversen. Anticoagulantia. Anti-epileptica Ψ. Antidepressiva Ψ. Antimalariamiddelen. Antitumormiddelen Ψ. Antiparasitaire / Antimicrobiële middelen. Antivirale middelen Ψ.	Middelen tegen het klonteren van de bloedplaatjes. Schildkliermedicijnen Ψ. Bètablokkers. Geneesmiddelen voor cholesteorlithiase. Orale antidiabetica. Diuretica Ψ. Antimycotica (intravaginale, systemische) Ψ. Geneesmiddelen voor gastro-intestinale pathologie: - inhibitoren van de maagsecretie Ψ; - gastroprokinetische geneesmiddelen; - geneesmiddelen voor colitis ulcerosa. Geneesmiddelen tegen jicht. Hemorheologe geneesmiddelen. Hepatoxische agentia. Bloedsuikerverhogende geneesmiddelen Dringende antihypertensiva. Hypnotica Ψ. Geneesmiddelen tegen hyperlipidemie Ψ. - ionen uitwisselende harsen Ψ; - fibraten; - HMG - coA – reductase-inhibitoren Ψ	Antagonisten van de leukotrienenreceptoren Monoamine oxydase-inhibitoren. Narcotica (met verlengde werking). Niet-steroïdale ontstekingsremmers. Protonpompinhibitoren Psychostimulantia. Pyrazolonen. Salicylaten. Selectieve inhibitoren van heropname van serotonine Adrenocorticale steroïden Ψ. Anabole steroïden (derivaten 17-alkyl testosteron). Trombolytica. Schildklierhormonen. Antituberculosemiddelen Ψ. Urinezuurverhogende geneesmiddelen. Vaccins. Vitamines Ψ.

Ψ Verhogingen en verlagingen van de INR werden gerapporteerd.

Specifieke werkzame bestanddelen – Verhoging van de INR		
Paracetamol. Alcohol Ψ. Allopurinol. Alteplase. Mesalazine. Amiodarone. Amitriptyline. Ampicillines. Amoxycillineclavulaanzuur Anistreplase. Argatroban Aspirine. Atenolol. Atorvastatine Ψ. Azathioprine. Azithromycine. Aztreonam. Bezafibraet. Bivalirudine. Capecitabine. Cefamandole. Cefazoline. Cefoperazone. Cefotetan. Cefoxitine. Ceftriaxone. Celecoxib. Cerivastatine. Chenodesoxycholinzuur Chloramfenicol. Chloraalhydraat Ψ. Chlorpropamide. Cholestyramine Ψ. Ciclosporine Ψ. Cimetidine. Ciprofloxacine. Cisapride. Citalopram. Clarithromycine. Clofibrate. Codeïne (met paracetamol). Cyclofosfamide Ψ. Danazole. Dextran. Dextropropoxyfeen. Dextrothyroxine. Diazoxide. Diclofenac. Dicoumarol. Diflunisal. Dipyridamole. Disopyramide. Disulfiram. Doxycycline. Enoxaparine. Erythromycine. Esomeprazole. Etoposide. Etacrinylzuur Ezetimibe. Fenofibraat.	Fenoprofeen. Fluconazole. Fluorouracil. Fluoxetine. Flurbiprofeen. Flutamide. Fluvastatine. Fluvoxamine. Gefitinib. Gemfibrozil. Glibenclamide. Glucagon. Glucosamine. Halotane. Heparine. Magnesiumhydroxide . Ibuprofen. Ifosfamide. Indometacine. Isoniazide. Griepvaccin. Itraconazole. Ketoconazole. Ketoprofen. Ketorolac. Lansoprazole. Lepirudine. Levamisole. Levofloxacine. Levothyroxine. Liothyronine. Lovastatine. Mefenaminezuur. Methimazole Ψ. Methotrexaat. Methyldopa. Methylfeindaat. Methylsalicylaat (zalf). Metronidazole. Miconazole (intravaginaal, oraal, systemisch, oromucosaal). Moricizine Ψ. Nalidixinezuur. Naproxen. Neomycine. Norfloxacine. Nortriptyline. Ofloxacine. Olsalazine. Omeprazole. Oxandrolone. Oxaprozine.	Oxymetholone. Pantoprazole. Paroxetine. Penicilline G IV Pentoxifylline. Fenylbutazone. Fenytoïne Ψ. Piperacilline. Piracetam. Piroxicam. Pravastatine Ψ. Prednisone/prednisolone Ψ. Proguanil. Propafenon. Propoxyfen. Propranolol. Propylthiouracile Ψ. Quinidine. Quinine. Rabeprazole. Ranitidine Ψ. Rofecoxib. Roxithromycin. Sertraline. Simvastatine. Stanozolol. Streptokinase. Sulfamethizol. Sulfamethoxazol. Sulfinpyrazone. Sulfisoxazol. Sulindac. Tamoxifen. Tetracycline. Thiamfenicol. Ticarcilline. Ticlopidine. Actibator van weefselplasminogeen (t-PA). Tolbutamide. Tramadol. Trimethoprime/sulfamethoxazol. Urokinase. Valdecoxib. Valproaat. Vindesine. Vitamine E. Voriconazol. Zafirlukast. Zileuton.

Ψ Verhogingen en verlagingen van de INR werden gerapporteerd.

MOGELIJKE MEDICAMENTEUZE INTERACTIES MET VERMINDERING VAN DE INR EN VERMINDERING VAN DE ANTISTOLLENDE WERKING
De mogelijke medicamenteuze interacties die een vermindering van de antistollende werking van warfarine met zich mee kunnen brengen, vindt u opgelijst in onderstaande lijst, per geneesmiddelenklasse en per specifiek werkzaam bestanddeel.

Geneesmiddelenklassen – Vermindering van de INR		
Inhibitoren van de adrenocorticale steroïden. Antacida. Antiarythmica Ψ. Antibiotica Ψ. Anti-epileptica Ψ. Antidepressiva Ψ. Antihistaminica. Antitumormiddelen Ψ. Antivirale middelen Ψ. Anxiolytica.	Antipsychotica. AntischildkliermiddelenΨ. Barbituraten. Diuretica Ψ. Systemische antimycotica Ψ. Enterale voedingssupplementen. Inhibitoren van de maagsecretie Ψ. Hypnotica Ψ.	Vetverlagende middelen Ψ. - ionen uitwisselende harsen Ψ. - HMG - coA – reductase-inhibitoren Ψ. Immunosuppressoren. Orale contraceptiva met oestrogenen. Selectieve modulatoren van de oestrogenenreceptoren. Adenocorticale steroïden Ψ. Antituberculosemiddelen Ψ. Vitamines Ψ.

Ψ Verhogingen en verlagingen van de INR werden gerapporteerd.

Specifieke werkzame bestanddelen – Vermindering van de INR		
Alcohol Ψ. Aminoglutethimide. Amobarbital. Atorvastatine Ψ. Azathioprine. Bosentan. Butabarbital. Butalbital. Carbamazepine. Chloraalhydraat Ψ. Chlordiazepoxide. Chlortalidone. Cholestyramine Ψ. Ciclosporine Ψ. Clozapine. Corticotropine. Cortisone.	Cyclofosfamide Ψ. Dicloxacilline. Ethchlorvynol. Glutethimide. Griseofulvine. Haloperidol. Mprobamaat. 6-mercaptopurine. Methimazole Ψ. Moricizine Ψ. Nafcilline. Paraldehyde. Pentobarbital. Fenazon Fenobarbital.	Fenytoïne Ψ. Pravastatine Ψ. Prednisone/prednisolone Ψ. Primidone. Propylthiouracile Ψ. Raloxifen. Ranitidine Ψ. Rifampicine. Rifampin. Secobarbital. Spironolactone. Sucralfaat. Trazodone. Vitamine C (hooggedoseerd). Vitamine K.

Ψ Verhogingen en verlagingen van de INR werden gerapporteerd.

MOGELIJKE INTERACTIES MET PLANTEN

De grootste omzichtigheid is geboden wanneer men bereidingen op basis van planten inneemt samen met warfarine. Inderdaad, er zijn maar weinig gecontroleerde studies over de mogelijke interactie van planten en het antistollende effect van warfarine. Bovendien kan de hoeveelheid werkzaam bestanddeel nogal eens variëren, aangezien er geen standaardisering van de fabricageprocedés bestaat voor bereidingen op basis van planten, wat de moeilijkheid in de verf zet om de invloed ervan op de antistollende werking te evalueren. De INR moet dus van meer nabij opgevolgd worden wanneer de patiënt bereidingen op basis van planten inneemt.

Er werden interacties gemeld tussen de navolgende planten en warfarine:

- Bromeline, Chinese salie (Dan Shen, Salvia miltiorrhiza), Chinese engelwortel (Dong Quai, Angelica sinensis), look, ginkgo biloba, ginseng en producten op basis van veenbes (= cranberry): deze worden het vaakst geassocieerd met een versterkte werking van warfarine.
- Coenzym Q10 (ubidecarenone) en Sint-Janskruid (Hypericum perforatum): worden het vaakst geassocieerd met een verminderde werking van warfarine.
- Cannabis en derivaten (meer bepaald delta-9-tetrahydrocannabinol en cannabidiol) : kunnen mogelijk zorgen voor een versterkt antistollend effect van warfarine.

Bepaalde planten met antistollende, antiklonterende en/of fibrinolytische eigenschappen, kunnen de antistollende werking van warfarine beïnvloeden. Omgekeerd, kunnen planten met een procoagulerende werking het effect van warfarine versterken.
Bepaalde van deze planten worden hierna opgelijst (niet-exhaustief).

Planten die coumarine bevatten met mogelijk antistollende werking		
Agrimonie (agrimonia eoria)[1]. Luzerne (alfalfa/ medicago sativa). Chinese engelwortel (angelica sinensis). Anijs (zaadjes) (pimpinella anisum) Arnica (arnica montana). Asa (asa foetidia). Waterklaver (Menyantha trifoliata)[2] Boldo (peumus boldus). Buchu (agathosma/barosma betulina). Cayennepigment (capsicum frutescens)[3]. Senne (cassia angustifolia)[4].	Selder. Echte kamille (matricaria recutita). Roomse kamille (camamelum nobile). Paardenbloem (taraxacum officinale) [4]. Fenegriek (trigonella foenum-grecum). Indische kastanje (aesculus hippocastanum). Mierikswortel (armoracia rusticana). Zoethout (glycyrrhiza glabra) [4]. Moerasspirea (filipendula ulmaria)[2] . Brandnetel (urtica dioica).	Passiebloem (passiflora incarnata). Peterselie (petroselinum crispum). Zwarte Amerikaanse es (zanthoxylum americanum). Kassia (quassia amara). Rode Klaver (trifolium pratense) Lievevrouwbedstro (asperula odorata). Tonkabonen (dipterix odorata). Wilde wortelen (daucus carota). Wilde sla (lactuca virosa).

Verschillende planten met anticoagulerende eigenschappen		
Fucus (blaaswier) (fucus vesiculosis).	Lapachoschors (tabebuïa avellanedae).	

Planten die salycilaten bevatten en/of eigenschappen hebben die klontervorming tegengaan		
Agrimonie (agrimonia eupatoria)[1]. Aloë. (gel van-) (aloe vera). Zweedse Populier (populus tremula). Zilverkaars (actaea racemosa). Sneeuwbalboom (viburnum prunifolium). Waterklaver (Menyantha trifoliata)[2] Senne (cassia angustifolia)[4]. Kruidnagel (syzygium aromaticum).	Paardenbloem (taraxacum officinale) [4]. Moederkruid (tanacetum parthenium). Witte look (allium sativum) [5]. Sarsaparilla (smilax aspera). Gember (zingiber officinalis). Gingko biloba (gingko biloba). Ginseng (panax) (panax quinquefolius)[5]. Zoethout (glycyrrhiza glabra) [4].	Moerasspirea (filipendula ulmaria)[2] . Ui (allium cepa).[5] Policosanol (extract van suikerriet) (Saccharum officinarum extr.). Populier (populus). Polygala van Virginia (melkgras) (polygala senega). Tamarinde (tamarindus). Wilg (salix). Wintergroen (gaultheria procumbens).

Planten met fibrinolytische eigenschappen		
Bromelaïne (bromeline). Cayennepigment (capsicum frutescens)[3].	Witte look (allium sativum) [5]. Ginseng (panax) (panax quinquefolius)[5].	Inositolnicotinaat. Ui (allium cepa).[5]

Planten met stollingsbevorderende eigenschappen		
Agrimonie (agrimonia eupatoria)[1]. Canadese geelwortel (Hydrastis canadensis).	Maretak (viscum album). Gewoon duizendblad (achillea millefolium).	

1 bevat coumarine, heeft eigenschappen die klontervorming tegengaan en kan coagulatie bevorderen aangezien product mogelijk vitamine K bevat.
2 bevat coumarine en salycilaten.
3 bevat coumarine en heeft fibrinolytische eigenschappen.
4 bevat coumarine en heeft eigenschappen die klontervorming tegengaan.
5 heeft eigenschappen die klontervorming tegengaan en fibrines oplossen.

INTERACTIES DIE DE WERKING VAN ANDERE GENEESMIDDELEN KUNNEN BEÏNVLOEDEN

Warfarine kan eveneens de werking van andere geneesmiddelen die gelijktijdig worden ingenomen, beïnvloeden. Vooral het hypoglykemische effect van sulfonylurea kan versterkt worden en een hypoglykemie veroorzaken in sommige gevallen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Vanwege de teratogene, foetotoxische en neonatale effecten van warfarine moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd volledig worden geïnformeerd over de risico's van blootstelling tijdens de zwangerschap, de noodzaak van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling en het anticiperen op een zwangerschapsplan om een veiliger therapeutisch alternatief mogelijk te maken.

Zwangerschap

Wanneer warfarine tijdens de zwangerschap wordt toegediend, bestaat er een risico op fetale of neonatale bloeding of intra-uterien overlijden, zelfs wanneer de INR van de moeder binnen de therapeutische grenzen valt.

Bovendien kan warfarine ernstige anomalieën bij de foetus veroorzaken, wanneer het tijdens de zwangerschap, en dan vooral tijdens het eerste trimester wordt toegediend. Deze anomalieën bestaan vaak uit een nasale hypoplasie met of zonder chondrodysplasie. Anomalieën van het centrale zenuwstelsel en van de ogen werden eveneens gerapporteerd (agenese van het corpus callosum, syndroom van Dandy-Walker, atrofie van het cerebellum, atrofie van de optische zenuw, anomalieën van de ogen, blindheid) evenals mentale achterstand. Volgende misvormingen komen minder vaak voor: anomalieën van de urinewegen (zoals slechts één nier hebben), asplenie, anencefalie, spina bifida, verlamming van de schedelzenuwen, hydrocefalie, misvormingen van het hart en congenitale hartaandoeningen, polydactylie, misvormingen van de tenen, breuk van het middenrif, cornealeucoom, gespleten verhemelte, gespleten lip, schizencefalie en microcefalie.

Spontane abortussen en de geboorte van doodgeboren kinderen kunnen voorkomen. Het risico op fetale mortaliteit is hoger wanneer warfarine werd gebruikt tijdens de zwangerschap. Een laag geboortegewicht en een groeiachterstand werden eveneens gerapporteerd.

MAREVAN is dus gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Behandeling met MAREVAN wordt afgeraden wanneer u borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MAREVAN heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het verdient echter aanbeveling dat patiënten die ambulant behandeld worden, een ‘antistollingskaart’ bij zich zouden dragen, met het oog op mogelijke verwondingen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De vaakst voorkomende bijwerkingen van warfarine zijn de bloedingen. Hemorragieën gaan van kleine lokale bloedingen tot ernstige, soms zelfs dodelijke bloedingen met complicaties. Kleine bloedingen treden vaak op bij 2 à 10 % van de patiënten, terwijl ernstige bloedingen zelden voorkomen.
Ofschoon problemen met hemorragieën het vaakst het resultaat zijn van een overdosering, gepaard gaand met een overmatige stijging van de INR, kunnen ze toch ook voorkomen wanneer de waarde van de INR binnen de gebruikelijke therapeutische grenzen valt, voornamelijk in de postoperatieve periode. Wanneer dat het geval is, is het noodzakelijk om het belang van het risico op trombose opnieuw af te wegen tegen het risico op bloeding en om de patiënt te onderzoeken op aanwezigheid van occulte bloedingen.
Ze doen zich het vaakst voor ter hoogte van de gastro-intestinale of de genito-urinaire tractus maar kunnen ook optreden ter hoogte van het ruggenmerg, de hersenen, het pericardium, de longen, de bijnieren (met risico op insufficiëntie van de bijnieren) of de lever. De hemorragische complicaties kunnen zich manifesteren door signalen en symptomen die niet meteen aan een bloeding doen denken. Wanneer een patiënt die behandeld wordt met anticoagulantia onverklaarbare signalen en symptomen vertoont, moet men altijd aan een bloeding denken.

Tabel van de bijwerkingen
De bijwerkingen worden geklasseerd per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende regel: zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1000, < 1/1000); zelden (> 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/organklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Leukopenie Agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie
	Soms	Allergische reacties en overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Osteoporose
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Cerebrale ischemie * Ruggenmerg ischemie *
Bloedvataandoeningen	Kleine bloedingen : Vaak Grote bloedingen : Zelden	Gastro-intestinale bloeding (met melaena, gingiva-bloeding, abdominale pijn, dysfagie, ileus paralytisch, ingewandenobstructie, haematemesis, bloederige faeces, retroperitoneale hemorragie)
		Hemorragie urinewegen (met microscopische of macroscopische hematurie)
		Voortplantingsstelselbloedingen (met menorragie, metrorragie, eierstok hemorragie bij de ovulatie)
		Cerebrale bloeding Ruggenmerghemorragie (met paralyse, paresthesie, hoofdpijn, vertigo)
		Ademhalingsstelselbloeding (met bloedneus, dyspneu, borstkaspijn, haemoptysis, haemothorax, pulmonale alveolaire bloeding)
		Pericardhemorragie
		Leverbloeding
		Huidbloeding (met petechiae, ecchymose, hemorragie wond)
		Spierbloeding Hemartrose (met artralgie, myalgie, gezwollen gewricht, spierzwelling)
		Bijnierbloeding (met bijnierinsufficiëntie)

		Ooghemorragie
		Algemene tekenen van bloeding : anemie, asthenie, hypotensie, shock
	Zelden	Vasculitis
	Niet bekend	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Tracheacalcificatie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea Braken Diarree
	Soms	Verminderde eetlust Dysgeusie
	Niet bekend	Pancreatitis Mondulceratie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis Hepatitis cholestatisch
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus Rash
	Soms	Urticaria Alopecia bulleuze dermatitis
	Zelden	Gangreen * Huidnecrose *
	Niet bekend	Calciphylaxis Livedo reticularis Voetzweer Dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in extremiteit (plotselinge hevige pijn in de benen, voeten en tenen) Rugpijn Flankpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Renaal falen Nefropathie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Penisnecrose Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Oedeem
	Soms	Pyrexie Koude-intolerantie
	Zelden	Necrose
	Niet bekend	Blue-toe syndrome *
Onderzoeken	Soms	Transaminasen verhoogd

* Zie hieronder

Microembolisaties ten gevolge van cholesterol

De antistollingsbehandeling met MAREVAN kan het risico op het loskomen van micro-embolen vanuit atheroomplaques en het risico van systemische micro-embolisatie ten gevolge van cholesterol verhogen. De systemische embolisatie door athero-embolen en van micro-embolen ten gevolge van cholesterol kunnen aanleiding geven tot een heel gamma van signalen en symptomen.
De organen die het vaakst getroffen worden door deze embolisatie zijn de nieren, gevolgd door de pancreas, de milt en de lever. Het syndroom van de purperen tenen wordt gekenmerkt door een purperen verkleuring van de zool en de zijkanten van de tenen die wit worden wanneer men er druk uit op uitoefent en die vervagen wanneer men de benen optilt. Dit syndroom treedt in het algemeen op 3 à 10 weken, en soms zelfs nog later, na het

begin van de behandeling met natrium warfarine. Het kan omkeerbaar zijn maar er zijn gevallen bekend van necrose met gangreen waar amputatie noodzakelijk was.
In dergelijke gevallen is het aanbevolen de behandeling met MAREVAN stop te zetten.

Necroses van de huid en andere weefsels

Necrose en/of gangreen zijn zeldzaam (< 0,1%).
Ze treden snel na het begin van de behandeling op (1 à 10 dagen), ze tasten de huid of andere weefsels aan, voornamelijk op plaatsen met veel vetweefsel zoals de buik, de borst, de dijen en de billen. Deze necroses worden geassocieerd met een lokale trombose, zij kunnen ernstig zijn en in sommige gevallen zelfs dodelijk. In de ernstige gevallen waren soms chirurgische debridering of amputaties nodig. Het is belangrijk om na te gaan of de necrose geen verband houdt met een onderliggende intercurrente aandoening. Een erfelijke of verworven deficiëntie van proteïne C of van zijn cofactor, proteïne S, wordt soms geassocieerd met de ontwikkeling van dergelijke necroses. Toch maken niet alle patiënten die een dergelijke deficiëntie hebben een necrose door. Natrium warfarine mag niet meer worden toegediend, wanneer blijkt dat het mogelijk aan de basis van de necrose ligt, in gebeurlijk geval moet gedacht worden om een vervangende heparinetherapie op te starten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.
Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be.
Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Het toedienen van een hogere dosis dan de therapeutische of het per ongeluk innemen van een te hoge dosis MAREVAN kan aanleiding geven tot hemorragieën die pas één tot drie dagen na de toediening zullen optreden. In geval van accidentele orale inname, moet men de patiënt laten braken of de maag leegpompen wanneer de inname nog niet zo lang geleden gebeurde.

De vroege hemorragische symptomen zijn de volgende: micro- of macroscopische hematurie, melena, uteriene bloedingen of excessieve menstruatie, petechieën, ecchymoses, bloeding van slijmvlies (bijvoorbeeld tandvlees, epistaxis), bloeding van littekens of recente wonden (bijvoorbeeld bij het scheren).

De behandeling wordt bepaald in functie van de ernst van de symptomen en van het feit of anticoagulantia al dan niet moeten blijven worden toegediend.

In geval er zich hemorragische fenomenen voordoen, moet men onmiddellijk de INR bepalen. Een INR hoger dan 3,0 vereist een vermindering van de dosis, omissie van één of meerdere dosis anticoagulantia of toediening van vitamine K1 (fytomenadione). Wanneer de hemorragieën klinisch niet significant zijn (bijvoorbeeld epistaxis van korte duur, kleine geïsoleerde hematomen), volstaat het meestal om de dosis te verlagen of toediening te onderbreken. Bij een matig ernstige hemorragie, dient men 2 à 5mg vitamine K1 via de mond toe. Bij een ernstige hemorragie, kan men teruggrijpen naar een intraveneuze injectie met vitamine K1 (1 à 10mg, niet meer dan 1mg per minuut). Bijkomende doses mogen worden toegediend na intervallen van 4 uur, in functie van de INR die nauwgezet wordt opgevolgd, met een maximum van 40mg. Vitamine K1 mag niet intramusculair worden toegediend.

Men dient er de aandacht op te vestigen dat vitamine K1 in doses van meer dan 5mg, een resistentie tegen orale anticoagulantia met zich mee kan brengen, die meerdere dagen kan aanhouden. Bijgevolg moet men, wanneer de antistollende werking noodzakelijk blijft, tijdelijk overstappen naar de heparinetherapie. Tegelijkertijd, herneemt men progressief, terwijl men de INR regelmatig controleert, de behandeling met MAREVAN; wanneer men de therapeutische dosis bereikt heeft, onderbreekt men de heparinetherapie.

Bij zeer ernstige hemorragieën (mogelijk fataal), is een onmiddellijk herstel van de stolling noodzakelijk. Dat kan gebeuren door intraveneus een infuus met bevroren plasmaconcentraat, vers plasma of vers volbloed toe te dienen om de coagulatiefactoren II, VII, IX et X te vervangen. In dit geval kan men eveneens een geconcentreerd PPSB-complex toedienen (dat de coagulatiefactoren II, VII, IX en X bevat).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine K-antagonist.
ATC-code: B01AA03.

Natrium warfarine, het werkzame bestanddeel van MAREVAN, is een oraal antistollingsmiddel van de coumarinegroep. MAREVAN inhibeert de werking van vitamine K op het niveau van de leverenzymen die verschillende coagulatiefactoren zoals factor II (protrombine), factor VII (proconvertine), factor IX (factor van Christmas), en de factor X (factor van Stuart-Power) produceren alsook de anticoagulerende proteïnes C en S. MAREVAN heeft geen enkel effect op het catabolisme van deze coagulatiefactoren. De anticoagulerende werking van MAREVAN treedt pas op na depletie van deze diverse factoren in het bloed, waarbij de afname afhangt van de halfwaardetijd van de factoren, te weten 4 à 6 uur voor factor VII, 20 à 24 uur voor factor IX, 48 à 72 uur voor factor X, 60 uur voor factor II, 8 uur voor proteïne C en 30 uur voor proteïne S. Hieruit volgt een sequentiële afname van de actieve werkingsduur van de factoren VII, IX, X en II onder invloed van natrium warfarine. De graad van inhibitie van de synthese van deze coagulatiefactoren hangt af van de toegediende dosis natrium warfarine. Bij toediening van de gebruikelijke therapeutische doses, wordt de synthese van deze factoren ongeveer 30 à 50% geïnhibeerd. Een anticoagulantie-effect wordt meestal binnende 24 uur waargenomen maar bereikt zijn piek pas na 72 à 96 uur. Het antitrombogeen effect van natrium warfarine blijkt in het algemeen pas na een significante daling van de concentratie en de activiteit van de factoren IX en X, wat pas gebeurt na een periode van 2 à 7 dagen na het opstarten van de behandeling. Natrium warfarine heeft geen rechtstreekse invloed op bestaande trombi maar het inhibeert wel de vorming van trombi in geval van hemostase en kan uitbreiding van reeds bestaande bloedklonters voorkomen.
Omwille van de inhiberende werking op de coagulatiefactoren die interveniëren in de intrinsieke en extrinsieke coagulatiemechanismes, verhoogt MAREVAN tegelijkertijd de INR die de integriteit van het extrinsieke systeem meet en de duur van geactiveerde cefaline (activated partial thromboplastin time [APTT]) die de integriteit van het intrinsieke systeem meet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Via orale weg wordt natrium warfarine volledig geabsorbeerd met een plasmapiek (t max) na ongeveer 4 uur.

Distributie
Het klaarblijkelijke distributievolume bedraagt ongeveer 0,14 L/kg. Het bindingspercentage aan de plasmaproteïnes bedraagt 97%.

Biotransformatie
Natrium warfarine wordt via levermetabolisatie uitgescheiden via het systeem van het cytochroom P450 waarbij inactieve gehydroxyleerde metabolieten worden gevormd en door reductases die tot gereduceerde metabolieten leiden, met een bewaarde minimale anticoagulerende werking. De halfwaardetijd van plasma-eliminatie van warfarine bedraagt gemiddeld 40 uur (gaande van 20 tot 60 uur).

Eliminatie
De metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de urine en in mindere mate in de feces, via de gal. De hoeveelheid natrium warfarine die in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden in de urine is erg klein.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Er bestaat een dissociatie tussen het farmacokinetische profiel en het tijdsverloop van de werking van MAREVAN; de antistollende werking bereikt pas haar piek na 72 à 96 uur.
Een enkele dosis natrium warfarine blijft 2 à 5 dagen actief.

Kenmerken bij bepaalde patiënten
Blijkbaar ondergaat de farmacokinetica van natrium warfarine geen wijziging bij oudere personen. Oudere patiënten (60 jaar en ouder) vertonen echter een antistollingsrespons, uitgedrukt in INR, die hoger is dan verwacht, wat een verlaging van de dosis kan rechtvaardigen om een adequate antistolling te verkrijgen. De reden waarom de respons hier meer uitgesproken is, is onbekend.

De wijziging van de nierklaring heeft maar weinig invloed op de antistollingsrespons op warfarine.
Leverinsufficiëntie kan de antistollingsrespons op warfarine versterken, via een wijziging van de synthese van de stollingsfactoren en een vermindering van de metabolisatie van warfarine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
Erythrosine (E 127)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

MAREVAN wordt verkocht in dozen van 60 tabletten. De basisverpakking bestaat uit 3 alu/PVC-blisterverpakkingen van 20 tabletten in een kartonnen etui.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

THERABEL PHARMA N.V.
Humaniteitslaan 292
B-1190 Vorst

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 018103 ; LU 1999014806.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25.12.1963
Datum van laatste verlenging: 15.01.1999

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2024.